

На правах рукописи



Щербаков Константин Вадимович

**ПОЛИФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 4-ГИДРОКСИКУМАРИНЫ:
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург 2013

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений ФГБУН Института органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

Салоутин Виктор Иванович
доктор химических наук,
профессор

Официальные оппоненты:

Ким Дмитрий Гымнанович
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский
государственный университет»
(национальный и исследовательский
университет), г. Челябинск,
заведующий кафедрой органической химии

Носова Эмилия Владимировна
доктор химических наук,
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург,
доцент кафедры органической химии

Ведущая организация:

ФГБУН Институт органической химии
имени Н.Д. Зелинского Российской
академии наук, г. Москва

Защита состоится «21» октября 2013 года в 15⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан « » сентября 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Т.А. Поспелова

Актуальность работы. Кислородсодержащие гетероциклические соединения, представляющие собой конденсированную систему бензольного кольца с пироновым циклом, представителями которых являются кумарины (2*H*-хромен-2-оны), составляют большую группу веществ, широко распространённых в растительном мире. Среди производных кумаринов как природного, так и синтетического происхождения, известны многочисленные примеры биологически активных соединений, в том числе применяемых в качестве современных лекарственных средств, а также веществ, используемых в качестве люминесцентных маркеров, красителей, зооцидов. Эти соединения имеют значительный исследовательский интерес в вопросах изучения особенностей их таутомерного строения, а также реакционной способности. Кумарины являются полифункциональными блок-синтонами в синтезе соединений других классов.

Особого внимания заслуживает семейство 4-гидроксикумаринов. Родоначальник этого семейства, 4-гидроксикумарин, получают из некоторых растений или производят синтетически. Производные 4-гидроксикумарина нашли применение в терапевтической практике при лечении и профилактике заболеваний, связанных с нарушением системы свертываемости крови, а также для дезинфекции в качестве родентицидных средств.

Присутствие атомов фтора в молекуле органических соединений существенно меняет их химические и физиологические свойства. Фторсодержащие представители 4-гидроксикумарина к настоящему времени оставались малоизученными. Известно только о синтезе четырех 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов на основе этил-2-метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-3-карбоксилата и показана способность таких кумаринов вступать в реакции нуклеофильного ароматического замещения атомов фтора.

Целью работы являлась разработка методов синтеза и модификации полифторсодержащих 4-гидроксикумаринов как основы для биологически активных соединений и новых материалов.

Научная новизна. Определены границы применимости хромен-кумариновой перегруппировки для синтеза 3-[1-(алкиламино)метилен]-4-гидроксиполифторкумаринов. Найдено, что перегруппировка 3-этоксикарбонилполифторхромонов осуществима под действием первичных алифатических аминов в полярных растворителях. Предложен новый метод синтеза 4-гидрокси-3-этоксикарбонилполифторкумаринов в результате термической циклизации 2-(полифторбензоил)-малонатов.

Впервые изучено строение 4-гидроксиполифторкумаринов и их 3-замещённых производных с помощью методов РСА, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Найдено, что строение кумаринов зависит от типа функциональной группы в положении С(3).

Определены специфические черты поведения 4-гидроксиполифторкумаринов в реакциях с *N*-нуклеофилами в зависимости от их строения и условий. Обнаружена устойчивость пиринового цикла 4-гидроксиполифторкумаринов в реакциях с моноаминами по сравнению с их хромоновыми аналогами. Найдено, что отличительной особенностью 4-гидроксиполифторкумаринов и их 3-ацетил- и 3-этоксикарбонильных производных является способность образовывать с высокоосновными аминами алкиламмониевые 2-оксо-2*H*-хромен-4-олаты. В случае 3-замещённых полифторкумаринов конкурентными маршрутами взаимодействия с моноаминами в зависимости от свойств растворителя и природы заместителя является конденсация по центру С(9) функциональной группы и / или нуклеофильное замещение по центру С(7) бензольного цикла. Для реакций со вторичными аминами характерно селективное нуклеофильное ароматическое замещение атома фтора по

центру С(7). Под действием динуклеофилов (1,2-фенилендиамина и гидразинов) 4-гидроксиполифторкумарины претерпевают раскрытие пиронового цикла с последующей рециклизацией в новые гетероциклические системы — 1,5-бензодиазепин-2-оны и хромено-[2,3-с]пиразол-4-оны. Найдено, что при взаимодействии 3-замещённых 4-гидроксиполифторкумаринов с гидразинами, в отличие от нефторированных аналогов, формирование нового гетероцикла происходит за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения фтора.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза функционализированных полифторкумаринов, 1,5-бензодиазепин-2-онов и хромено[2,3-с]пиразол-4-онов, представляющих интерес для биологического тестирования. Среди производных 4-гидроксиполифторкумаринов найдены соединения с высокой биологической активностью в отношении вируса гриппа человека H3N2 и микобактерий туберкулёза H₃₇Rv. Показано, что 3-замещённые 4-гидроксиполифторкумарины обладают комплексообразующими свойствами по отношению к ионам переходных металлов. Установлена высокая антикоррозионная активность алкиламмониевых солей в низкой концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М. Их использование приводит к значительному снижению скорости равномерной коррозии стали-3.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 статей и 9 тезисов докладов. Основные результаты диссертации доложены на Молодёжных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2004, 2011, Казань, 2005, Уфа, 2007), XX Украинской конференции по органической химии (Одесса, 2004), 7-ом Международном семинаре МНТЦ «Научные достижения в области химии» (Екатеринбург, 2004), Российском научном форуме «Демидовские чтения» (Екатеринбург, 2006), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007).

Работа выполнена в соответствии с планом работ ИОС УрО РАН по теме «Разработка стратегии направленного синтеза биологически активных веществ с использованием регио- и стереоселективных методов» (№ гос. регистрации 01201254098), при финансовой поддержке УрО РАН (проекты 12-П-3-1020, 12-П-3-1030, 12-М-123-2045), ведущей научной школы (грант № НШ-5505.2012.3), Минобрнауки (гос. контракт № 8430).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 186 страниц состоит из введения, литературного обзора, исследований автора, выводов, экспериментальной части. Работа содержит 287 ссылок на литературные источники, 8 таблиц и 16 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость.

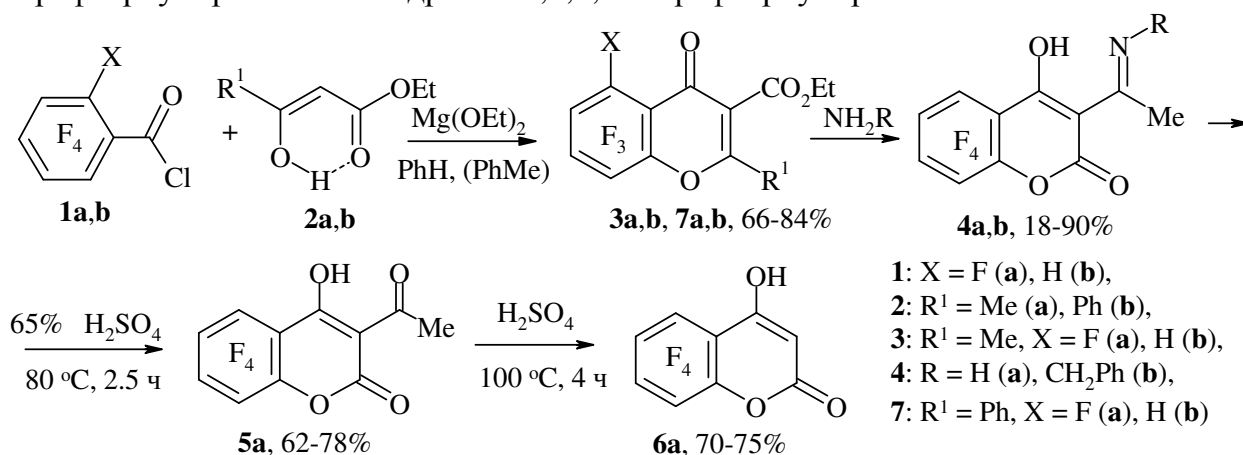
В литературном обзоре (глава 1) проведен анализ имеющихся сведений по синтезу, химическим превращениям и возможным применениям 4-гидроксикумаринов.

Глава 2. Результаты и обсуждения

2.1. Синтез полифторированных 4-гидроксикумаринов

Ранее в лаборатории фторорганических соединений ИОС УрО РАН получены 3-ацетимидоил-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарины **4a,b** в результате хромонкумариновой перегруппировки этил-2-метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-4H-хромен-3-карбоксилата **3a** под действием водного аммиака и бензиламина. Исходный хромон **3a** синтезировали ацилированием ацетоуксусного эфира **2a** пентафторбензоил-

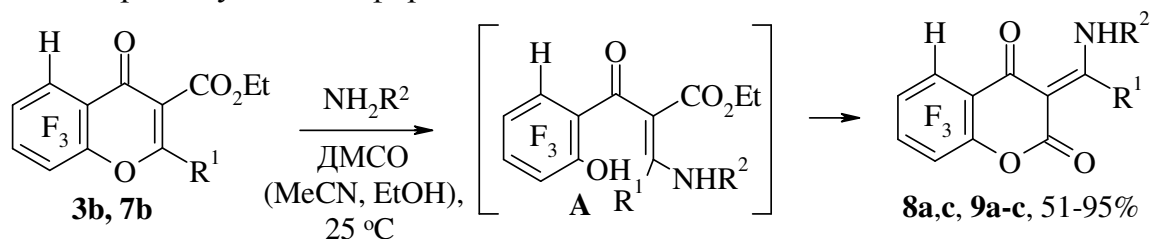
хлоридом **1a**. Из 3-ацетимидоил-5,6,7,8-тетрафторкумарина **4a** кислотным гидролизом в зависимости от условий получали 3-ацетил-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарин **5a** и 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарин **6a**.



Хромон-кумариновая перегруппировка в синтезе 4-гидроксиполифторкумаринов

Нами изучены границы применимости хромон-кумариновой перегруппировки для синтеза 4-гидроксиполифторкумаринов в зависимости от строения исходных хромонов и аминов. В качестве хромонов нами исследованы 3-этоксикарбонил-полифторхромоны **3a,b** и флавоны **7a,b**. Для получения трифторсодержащего хромона **3b** при ацилировании ацетоуксусного эфира **2a** использовали тетрафторбензоилхлорид **1b**, а для синтеза флавонов **7a,b** в реакцию ацилирования с полифторбензоилхлоридами **1a,b** был введен бензоилуксусный эфир **2b**.

В перегруппировке с хромонами **3a,b** и флавоны **7a,b** использованы амины с различной основностью. Реакции трифторсодержащих хромона **3b** и флавоны **7b** с водным аммиаком, метил- и бензиламинами в полярных растворителях независимо от соотношения реагентов уже при комнатной температуре приводят к образованию кумаринов **8a,c** и **9a-c**. По-видимому, в этих случаях происходит присоединение амина по связи O(1)–C(2), приводящее к раскрытию пиранового цикла с промежуточным образованием α-аминовинил-β-оксоэфиров **A**. Дальнейшее замыкание нового пиранового кольца за счет внутримолекулярной переэтерификации осуществляется быстро (реакция проходит в течение 30 мин, контроль по ТСХ) без выделения промежуточных эфиров **A**.



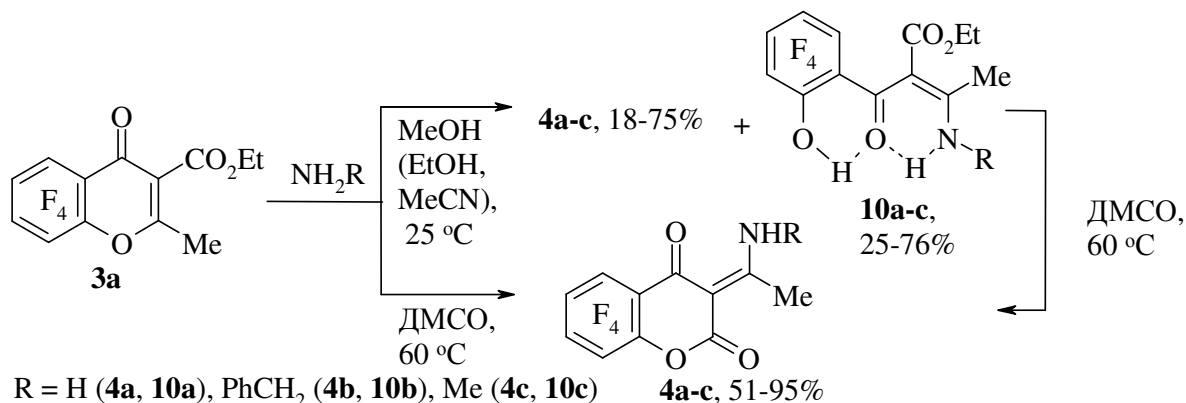
3b: R¹ = Me, **7b**: R¹ = Ph,

8: R¹ = Me, R² = H (a), Me (c), **9**: R¹ = Ph, R² = H (a), PhCH₂ (b), Me (c)

Однако ранее было установлено, что хромон **3a** реагирует с водным аммиаком и бензиламинол при 25 °C в спирте с раскрытием пиранового кольца и образованием α-аминовинил-β-оксоэфиров **10a,b** в качестве основных продуктов, а кумарины **4a,b** получены лишь в небольших количествах. Кумарины **4a,b** в качестве единственных продуктов получены при нагревании хромона **3a** с данными аминами или при циклизации эфиров **10a,b**.

Нами из реакции хромона **3a** с метиламином после 24 ч перемешивания в различных полярных растворителях при 25 °C получен кумарин **4c** с бóльшим

выходом, чем этил-2-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-3-(метиламино)бут-2-еноат **10c**. Проведение реакции при нагревании позволило получить кумарин **4c** в качестве единственного продукта. В ДМСО при 60 °С эфир **10c** циклизуется в кумарин **4c**.

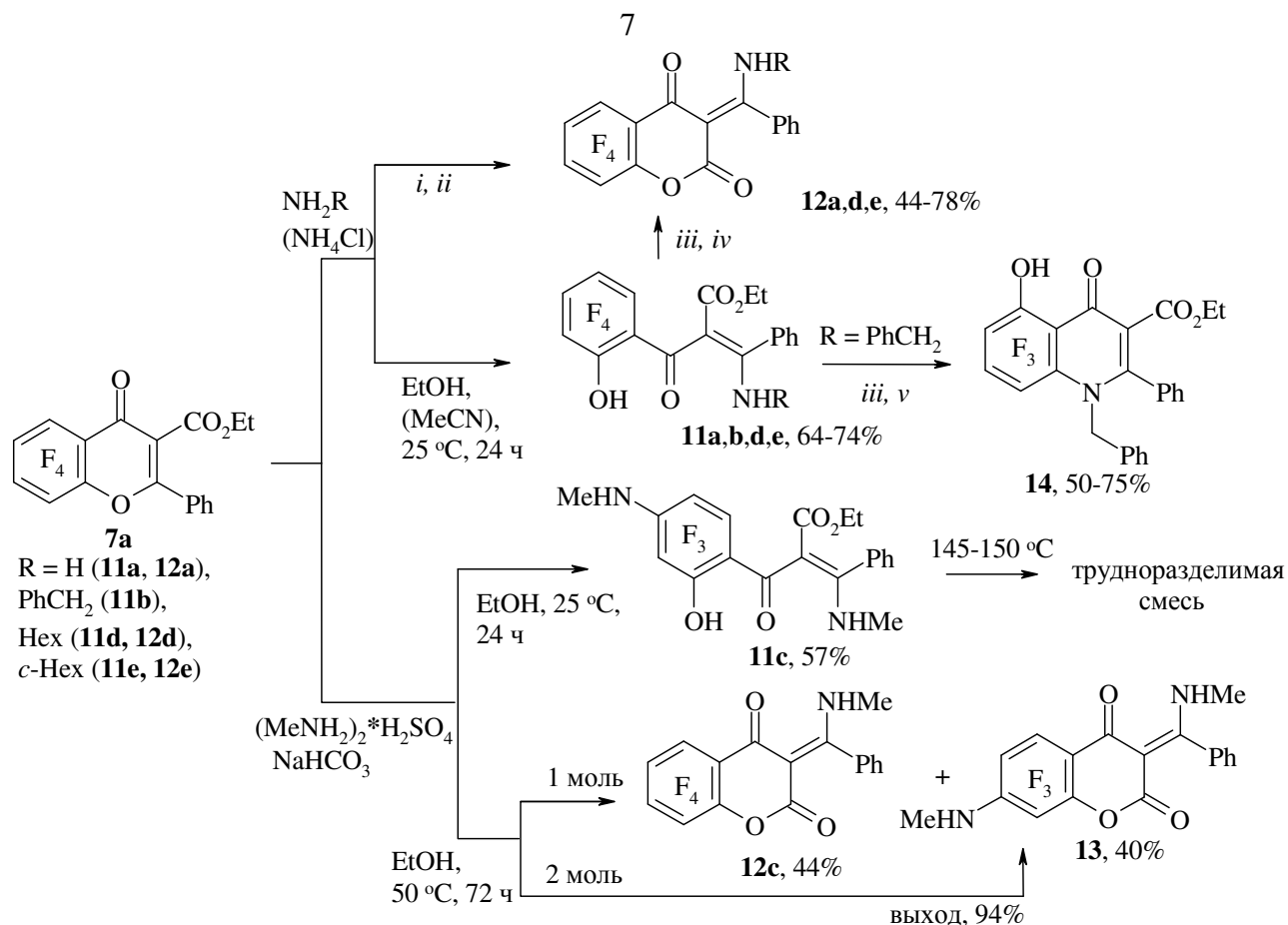


Превращения тетрафторфлавона **7a** с первичными аминами отличает бóльшая неоднозначность. В мягких условиях он реагирует с водным аммиаком, бензил-, гексил- и циклогексиламинами с образованием продуктов раскрытия пиранового цикла — 3-амино-2-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-3-фенилакрилатов **11a,b,d,e**. Однако из реакций флавона **7a** с гексил- и циклогексиламинами, наряду с эфирами **11d,e**, после 24 ч перемешивания в этаноле получены кумарины **12d,e** в качестве минорных продуктов. Для селективного получения кумаринов перегруппировку эффективнее проводить при нагревании. Однореакторное получение кумарина **12a** из тетрафторфлавона **7a** возможно только при проведении реакции с хлоридом аммония в сухом этаноле в присутствии гидрокарбоната натрия при нагревании. Получить 3-[(бензиламино)(фенил)метилен]кумарин **12b** из флавона **7a** и бензиламина не удалось.

Из реакции флавона **7a** с сульфатом метиламина в этаноле при 25 °С в течение 24 ч в присутствии гидрокарбоната натрия был выделен этил-2-[2-гидрокси-4-(метиламино)-3,5,6-трифторбензоил]-3-(метиламино)-3-фенилакрилат **11c**, образующийся в результате протекания двух параллельных процессов: нуклеофильного присоединения амина по центру C(2) и нуклеофильного замещения атома фтора по центру C(7) исходного флавона. Проведение реакции в этаноле при нагревании в течение 72 ч приводит к образованию смеси кумаринов **12c** и **13** примерно в одинаковом соотношении. Использование избытка соли метиламина в этих условиях позволило получить 7-метиламино-3-[(метиламино)(фенил)-метилен]-5,6,8-трифторкумарин **13** в качестве единственного продукта.

Попытки осуществить хромон-кумариновую перегруппировку изучаемых хромонов **3a,b**, **7a,b** под действием ароматических аминов (анилина и *n*-анизидина) были безуспешны.

Аминоенэфиры **11a–e** были подвергнуты циклизации при плавлении. Оказалось, что в условиях термической циклизации эфиры **11a,d,e** легко образуют соответствующие кумарины **12a,d,e** за счет внутримолекулярной конденсации с участием гидроксигруппы бензоильного фрагмента и этоксикарбонильного заместителя с элиминированием этанола. Аминоенэфир **11c** при 145–150 °С образует трудноразделимую смесь продуктов.



i: для NH₄Cl: EtOH (абс.), NaHCO₃, 50 °C, 24 ч; *ii*: для NH₂R: EtOH, 50 °C, 24 ч;
iii: (AcO)₂Ni, EtOH, 25 °C, 24 ч; *iv*: 120-125 °C, 1 ч; *v*: 175-180 °C, 1 ч

Однако аминокенсифир **11b** вместо ожидаемого кумарина **12b** циклизуется при 175–180 °C в этил-1-бензил-5-гидрокси-4-оксо-2-фенил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат **14** в результате нуклеофильного замещения *орто*-атома фтора аминокенсифиром с отщеплением HF. По данным РСА в молекуле хинолона **14** реализуется внутримолекулярная водородная связь (ВВС) между атомом кислорода O(1) карбонильной группы и атомом водорода H(2) гидроксигруппы (рис. 1). Расстояние O(1)...H(2) составляет 1.59(2) Å. Углы O(2)-H(2)-O(1) и H(2)-O(1)-C(4) равны 155(1) и 99.7(6) град, соответственно.

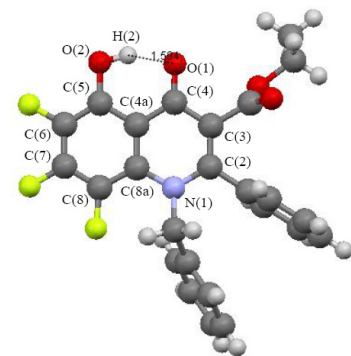
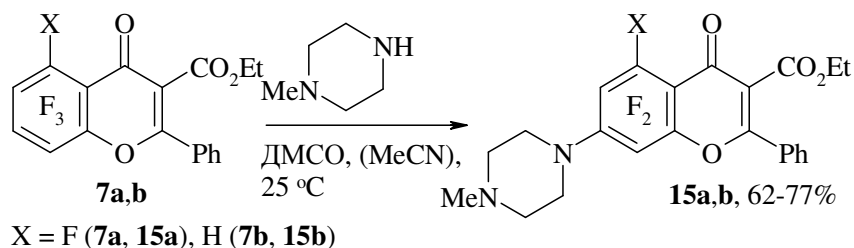


Рис. 1. Строение соединения **14** по данным РСА

Аминокенсифирам **10**, **11**, сочетающим в бензоильном заместителе *орто*-атом фтора с *орто*-гидроксильной группой, типична внутримолекулярная конденсация в кумарины **12**, тогда как для аналогичных аминокенсифиров, содержащих только *орто*-атом фтора, как известно, характерно внутримолекулярное замещение атома фтора с образованием хинолонов. Превращение *орто*-гидроксисодержащего аминокенсифира **11b** в хинолон **14** обнаружено в единственном случае. Возможно, в эфире **11b** аминокенсифир под влиянием соседних двух фенильных заместителей становится более мягким нуклеофильным центром, способным вступать в реакцию нуклеофильного замещения с образованием хинолона **14**.

Попытки осуществить хромон-кумариновую перегруппировку флавонов **7a,b** под действием вторичного амина (1-метилпиперазина) привела к образованию только этил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-2-фенил-4*H*-хромон-3-карбоксилатов **15a,b**

вследствие нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в положении C(7) флавонов **7a,b**.

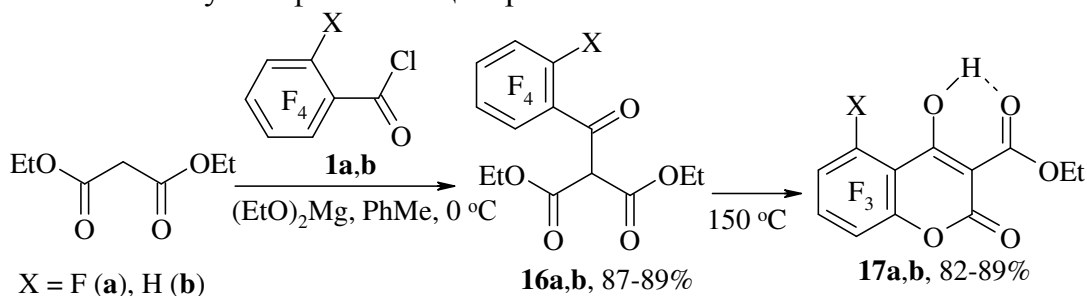


Таким образом, нами найдено, что хромон-кумариновая перегруппировка осуществима для полифторсодержащих хромонов **3a,b** и флавонов **7a,b** под действием первичных алифатических аминов в полярных апротонных и протонодонорных растворителях. Такая реакционная способность алифатических аминов, в отличие от ароматических, объясняется их большей нуклеофильностью, которая коррелируется с основностью. Вторичные амины, имеющие также высокую основность, реагируют по конкурентному направлению, замещая атом фтора по положению C(7), что обусловлено, вероятно, стерическими факторами, затрудняющими атаку вторичной аминогруппы по центру C(2). Метиламин, сочетающий в себе высокую основность с небольшими размерами, способен реагировать одновременно по двум направлениям.

Обнаружено отличительное поведение трифтор- и тетрафторсодержащих хромонов **3a,b** и флавонов **7a,b** в этих реакциях. Трифторсодержащие гетероциклы **3b** и **7b** способны претерпевать одностадийную хромон-кумариновую перегруппировку в кумарины **8**, **9** в мягких условиях. В то время как тетрафторзамещенные аналоги **3a** и **7a** в аналогичных реакционных условиях образуют преимущественно продукты раскрытия пиринового кольца, аминокензы **10**, **11**. Меньшая способность тетрафторсодержащих гетероциклов **3a** и **7a** к рециклизации в кумарины **4**, **12** обусловлена, по-видимому, меньшей нуклеофильностью гидроксигруппы в промежуточных аминокензах **10**, **11** из-за совокупного влияния четырех электроноакцепторных атомов фтора. Присутствие объемного фенильного заместителя в аминокензах **11**, стабилизирующего открыто-цепную форму, еще больше затрудняет их циклизацию в кумарины **12**, а эфир **11**, имеющий *N*-бензильный заместитель, оказался склонен к альтернативной циклизации в хинолон **14**.

Термическая циклизация для синтеза 4-гидроксиполифторкумаринов

Нами обнаружено, что при ацилировании малонового эфира полифторбензоилхлоридами **1a,b** образуются диэтил(полифторбензоил)малонаты **16a,b**, термическая циклизация которых позволяет получать три- и тетрафторированные этил-4-гидроксикумарин-3-карбоксилаты **17a,b**. Отличительной особенностью термической циклизации малонатов **16a,b** является участие атома кислорода сложноэфирной группы в качестве нуклеофильного центра.

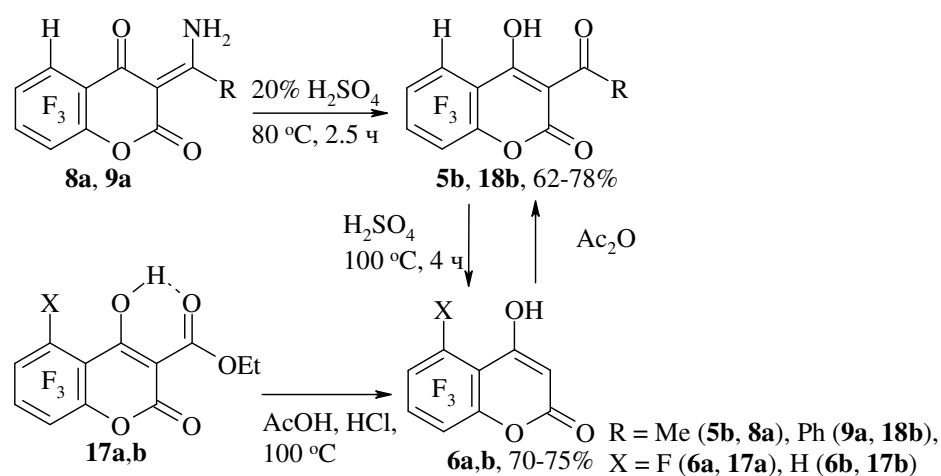


Следует отметить, что образование кумаринов **17a,b** протекает без катализаторов в отсутствие оснований и растворителя, тогда как известная

внутримолекулярная циклизация 2-(2-ацетокси)бензоилмалоната в этил-4-гидроксикумарин-3-карбоксилат осуществима только в кислых условиях. Обнаруженная нами термическая трансформация диэтил(полифторбензоил)малонатов **16a,b** представляет собой альтернативный хромон-кумариновой перегруппировке метод получения полифторированных 4-гидроксикумаринов.

Кислотный гидролиз для синтеза 4-гидроксиполифторкумаринов

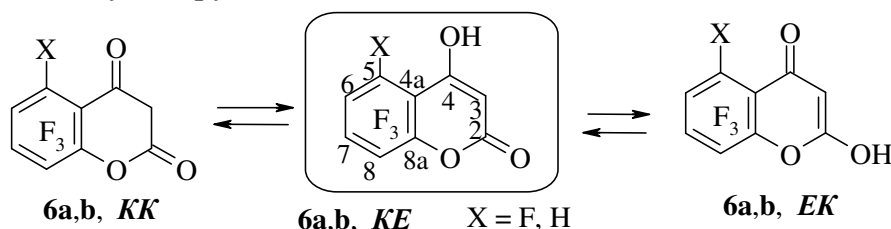
При нагревании 3-(1-аминоэтилиден)- и 3-[амино(фенил)метилен]-4-гидроксиполифторкумаринов **8a, 9a** с разбавленной серной кислотой получены 3-ацетил- и 3-бензоил-4-гидроксиполифторкумарины **5b, 18b**, более глубокий гидролиз которых при кипячении с концентрированной серной кислотой дает 4-гидроксиполифторкумарин **6b**. Кислотный гидролиз полифторированных 4-гидрокси-3-этоксикарбонилкумаринов **17a,b** приводит к 4-гидроксикумаринам **6a,b**, ацилирование кумарина **6b** уксусным ангидридом дает 3-ацетил-4-гидроксикумарин **5b**.



2.2. Строение полифторированных 4-гидроксикумаринов

Все синтезированные 4-гидроксиполифторкумарины являются прототропными системами, способными претерпевать keto-енольную таутомерию. Нами впервые исследовано строение таких кумаринов методами РСА, ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопии.

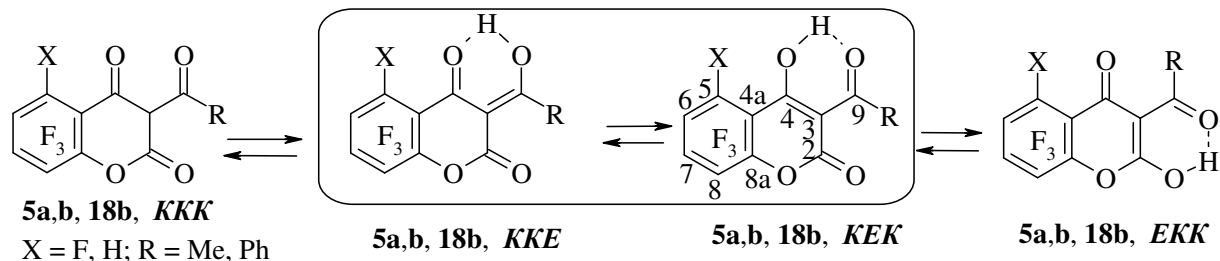
4-Гидроксикумарины **6a,b** представляют собой циклические 1,3-дикарбонильные соединения, которые могут существовать в трех формах (дикетонной **KK**, keto-енольной **KE** и енол-кетонной **EK**) или в их смеси. В ИК спектрах кумаринов **6a,b** характеристичными являются полосы поглощения лактонной ($\nu_{\text{O}=\text{C}=\text{O}}$ 1736–1710 cm^{-1}) и гидроксильной (ν_{OH} 3100–3093 cm^{-1}) групп, соответствующие таутомеру **KE**.



В спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F кумаринов **6a,b**, зарегистрированных в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, присутствует один набор сигналов, соответствующий одной из енольных форм **KE** или **EK**. Более информативным оказался спектр ЯМР ^{13}C , записанный для кумарина **6a**, в котором характеристичными являются сигналы атомов C(2) и C(4), непосредственно участвующих в keto-енольных превращениях. Наблюдаемые для этих ядер углерода величины химических сдвигов ($\delta_{\text{C}(2)}$ 159.21 и $\delta_{\text{C}(4)}$ 164.74 м.д.)

отвечают резонансному поглощению атомов углерода лактонного и фенольного фрагментов **KE** формы.

3-Ацетил- и 3-бензоил-4-гидроксиполифторкумарины **5a,b**, **18b** имеют в своём составе три неэквивалентных кетогруппы (при атомах углерода C(2), C(4) и C(9)), способные участвовать в кето-енольных превращениях, поэтому они могут существовать в четырёх таутомерных формах: трикетонной **KKK**, дикетоенольной **KKE**, кето-енольно-кетонной **KEK** и енольно-дикетонной **EKK**.



Для установления строения кумарина **5a** в кристаллическом состоянии выполнен его РСА (рис. 2). Оказалось, что атом водорода Н(1) кето-енольного фрагмента молекулы **5a** делокализован между атомами кислорода О(3) и О(4). Длины связей О(3)–Н(1) и О(4)–Н(1) имеют близкие значения и равны 1.18(2) Å и 1.29(2) Å,

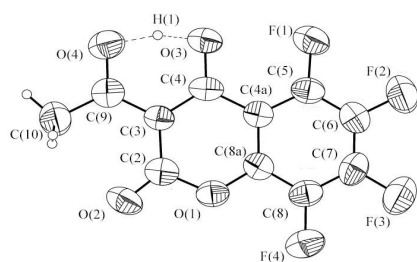


Рис. 2. Строение кумарина **5a** по данным РСА

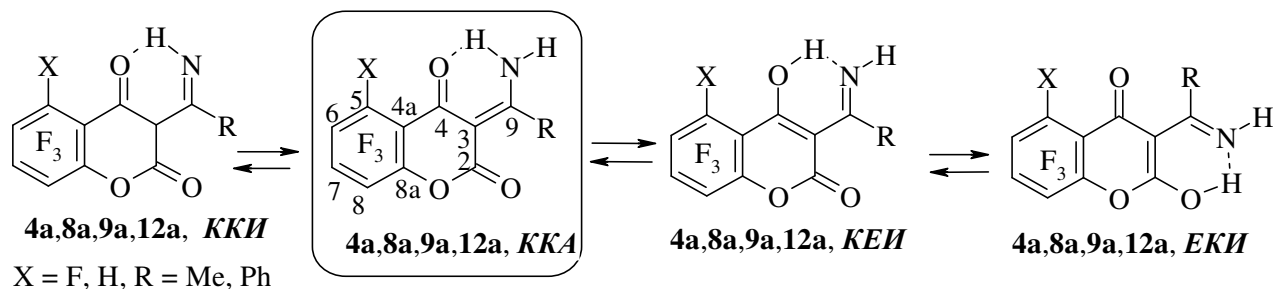
Анализ ИК спектров кумаринов **5a,b**, **18b** свидетельствует о присутствии в их молекулах лактонной карбонильной группы ($\nu_{\text{O-C=O}}$ 1725–1700 cm^{-1}) и енолизированного 1,3-дикарбонильного фрагмента ($\nu_{\text{C=O}_{\text{енол}}}$ 1650–1647, $\nu_{\text{O-H}_{\text{енол}}}$ 2933–2700 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H кумаринов **5a,b**, **18b**, зарегистрированных в CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, наблюдается один набор сигналов, соответствующей одной енольной форме **KKE**, **KEK** или **EKK**. Сделать выбор между енольными формами на основании этих данных не представляется возможным. Для определения таутомерного строения кумарина **5a** наиболее полезными оказались данные спектроскопии ЯМР ^{13}C . Так, присутствие в спектрах ЯМР ^{13}C , зарегистрированных в CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, сигнала в области $\delta \sim 157$ м.д., принадлежащего атому C(2) лактонного фрагмента молекулы, и сигнала при $\delta \sim 205$ м.д., соответствующего атому C(9) ацетильного заместителя, позволяет предпочесть для кумарина **5a** форму **KEK**. Отсюда можно сделать вывод о том, что кумарин **5a** в растворах существует в виде 3-ацетил-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина.

Для 3-ацетимидаил- и 3-бензимидаил-4-гидроксиполифторкумаринов **4a**, **8a**, **9a** и **12a** может быть характерна не только кето-енольная, но и имино-енаминная таутомерия, что может обуславливать присутствие четырех таутомерных форм: дикетоиминной **KKИ**, дикетоаминной **ККА**, кето-енольно-иминной **KEИ** и енольно-кетоиминной **EКИ**.

угол О(3)–Н(1)–О(4) составляет 162(2) град. Близкое к симметричному расположение атома Н(1) сопровождается почти полным выравниванием длин связей кето-енольного фрагмента.

Разупорядоченность центрального атома водорода *H*-связанного цикла может быть вызвана присутствием в кристалле данного соединения обоих таутомеров.



По данным РСА кумарин **4a** в кристаллическом состоянии существует в виде сольвата 3-(1-аминоэтилиден)-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-диона с ДМСО (таутомер **ККА**), в котором реализуется ВВС между карбонильным атомом кислорода O(3) и атомом водорода H(1b) аминогруппы (рис. 3). Внутримолекулярное расстояние O(3)...H(1b) составляет 1.85(4) Å, O(3)...N(1) 2.592(3) Å, углы N(1)–H(1b)–O(3) и C(4)–O(3)–H(1b) равны 140(3) и 100(1) град, соответственно. Второй атом водорода H(1a) аминогруппы кумарина **4a** связан водородной связью с атомом кислорода O(4) молекулы ДМСО.

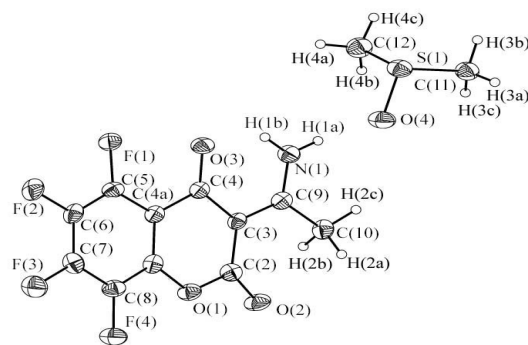


Рис. 3. Строение кумарина **4a** по данным РСА

По данным РСА кумарин **12a** в кристаллах существует в виде кристаллосольвата 3-[амино(фенил)метилен]-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-диона с этанолом (рис. 4). В молекуле между атомом кислорода O(3) карбонильной группы и атомом водорода H(1a) аминогруппы реализуется ВВС, со следующими параметрами: внутри-молекулярное расстояние O(3)...H(1a) составляет 1.83(2) Å, O(3)...N(1) — 2.596(3) Å, углы N(1)–H(1a)–O(3) и H(1a)–O(3)–C(4) равны 139(2) и 101.2(7) град, соответственно.

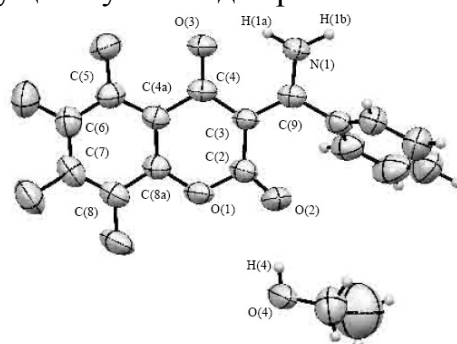


Рис. 4. Строение кумарина **12a** по данным РСА

В ИК спектрах кумаринов **4a**, **8a**, **9a**, **12a** характеристичными являются полосы поглощения аминогруппы (ν_{NH} 3292–3238 см^{-1}), карбонильной группы лактонного фрагмента ($\nu_{\text{O-C=O}}$ 1712–1705 см^{-1}) и кратных C=C, C=N связей ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$ ~1600 см^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H кумаринов **4a**, **8a**, **9a**, **12a**, записанных в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, зарегистрирован один набор сигналов, соответствующий енаминной форме. Однако наблюдаемые в спектрах соединений **4a**, **8a** трехпротонный синглетный сигнал метильных протонов (δ_{H} 2.65, 2.58 м.д.) и два уширенных однопротонных синглетных сигнала (δ_{H} 10.22, 10.23 и 11.64, 11.80 м.д.) могут быть отнесены как протонам гидроксильной и иминогруппы таутомеров **КЕИ** или **ЕКИ**, так и магнитно-неэквивалентным протонам аминогруппы формы **ККА**. Неэквивалентность последних обусловлена участием одного из протонов в образовании ВВС, на что указывает присутствие его сигнала в слабом поле.

Спектры ЯМР ^{13}C кумаринов **4a** и **9a**, зарегистрированные в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, свидетельствуют о наличии атома углерода лактонного фрагмента ($\delta_{\text{C}(2)}$ ~160 м.д.), что сужает круг определяемых таутомерных форм до **КЕИ** и **ККА**. Сравнительный анализ спектров ЯМР ^{13}C в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ для кумаринов **5a** и **4a** показывает близость химических сдвигов их атомов углерода C(4), что позволяет предпочесть форму **ККА**.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что кумарин **4a** как в твердом виде, так и в растворах существует в виде эндоциклического енольного таутомера **ККА**.

Для *N*-замещенных кумаринов **4b,c**, **8b**, **9b,c**, **12b–e**, **13** могут быть характерны кето-енольные и имино-енаминные превращения аналогично кумаринам **4a**, **8a**, **9a** и **12a**, но по данным спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C они также существуют в виде дикетонаминных таутомеров **ККА**.

Для этил-4-гидроксиполифторкумарин-3-карбоксилатов **17a,b** возможно существование трех таутомерных форм: кето-енольной **КЕ**, дикетонной **КК** и енольно-кетонной **ЕК**.

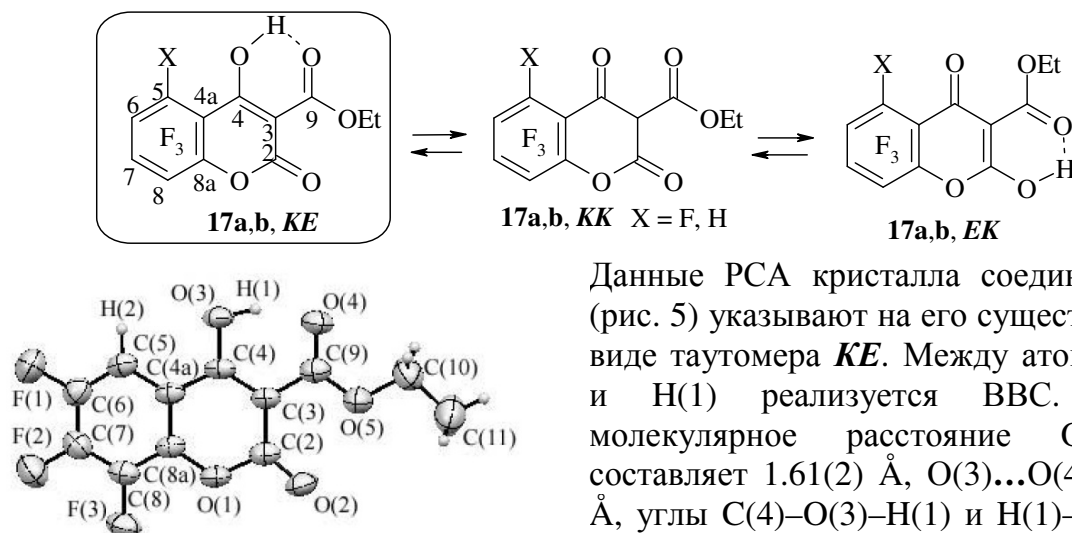


Рис. 5. Строение молекулы кумарина **17b**

Данные РСА кристалла соединения **17b** (рис. 5) указывают на его существование в виде таутомера **КЕ**. Между атомами O(4) и H(1) реализуется ВВС. Внутри-молекулярное расстояние O(4)...H(1) составляет 1.61(2) Å, O(3)...O(4) 2.511(2) Å, углы C(4)–O(3)–H(1) и H(1)–O(4)–C(9) равны 102(1) и 99.0(6) град, соответственно.

Сравнительный анализ ИК спектров кумаринов **17a,b** не выявил существенных различий между ними. Характеристичными для этих соединений являются полосы поглощения, отвечающие колебаниям енольной гидроксильной группы, связанной ВВС ($\nu_{\text{OH}} \sim 2650 \text{ см}^{-1}$), карбонильной группы лактонного фрагмента ($\nu_{\text{O}=\text{C}} \sim 1740 \text{ см}^{-1}$) и связанной ВВС сложноэфирной группы ($\nu_{\text{C}=\text{O}} \sim 1640 \text{ см}^{-1}$). Таким образом, данные ИК спектроскопии свидетельствуют в пользу существования соединений **17a,b** в виде енольной формы **КЕ**.

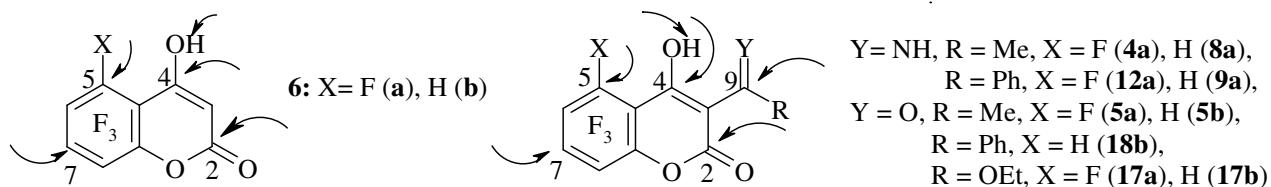
В спектрах ЯМР ^1H кумаринов **17a,b**, записанных в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, зарегистрирован один набор сигналов, отвечающий енольной форме **КЕ**. При этом протон гидроксильной группы наблюдается в слабом поле (δ_{H} 9.52, 10.36 м.д.) из-за его участия в ВВС с атомом кислорода сложноэфирного заместителя. Присутствие в спектре ЯМР ^{13}C кумарина **17a** сигнала лактонного атома углерода ($\delta_{\text{C}(2)}$ 155.39 м.д.) указывает на его кумариновую структуру.

Таким образом, найдено, что введение заместителей в положение C(3) кумаринов **6a,b** оказывает влияние на таутомерное строение их производных. Присутствие ацет- или бензимидаильного фрагментов в кумаринах **4a–c**, **8a,b**, **9a–c**, **12a–e**, **13** обуславливает существование их в экзоциклической енаминной форме 2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дионов, в то время как 3-ацетил-, 3-бензоил- и 3-этоксикарбонил-замещенные кумарины **5a,b**, **17a,b**, **18b**, существуют в виде 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов в эндоциклической енольной форме.

2.3. Химические превращения полифторированных 4-гидроксикумаринов

4-Гидроксиполифторкумарины **4–6**, **8**, **9**, **17**, **18** являются полифункциональными соединениями, имеющими несколько неэквивалентных электрофильных реакционных центров, по которым возможна атака нуклеофила. Для оценки вероятных направлений их реакций с нуклеофилами мы воспользовались

величинами химических сдвигов ядер углерода в спектрах ЯМР ^{13}C , которые могут коррелировать с их зарядовыми плотностями. Так, в 4-гидроксикумарине **6a** атом C(4), резонирующий в более слабом поле (δ 164.74 м.д.) по сравнению с другими атомами углерода, должен иметь наибольший положительный заряд, а следующий по величине положительного заряда должен быть атом C(2) (δ 159.2 м.д.). На основании химических сдвигов ядер углерода в кумаринах **4a**, **5a**, **8a** положительные заряды на атомах углерода должны распределяться в следующем порядке: C(9) (δ 177.27, 177.69 м.д. (для **4a**, **8a**) и 204.64 м.д. (для **5a**)), C(4) (δ 176.47, 176.85, 177.30 м.д. (для **4a**, **8a**, **5a**, соответственно)) и C(2) (δ 159.32, 157.16, 160.31 м.д. (для **4a**, **5a**, **8a**)), а в кумаринах **9a** и **17a** — в таком порядке: C(4) (δ 176.75 м.д. (для **9a**) и 169.89 м.д. (для **17a**)), C(9) (δ 175.89 м.д. (для **9a**) и 167.68 м.д. (для **17a**)) и C(2) (δ 159.87 (для **9a**), 155.39 м.д. (для **17a**)). В связи с этим наиболее предпочтительным центром для атаки нуклеофила в кумарине **6a** должен быть атом C(4), а затем C(2). Для кумаринов **4a**, **5a** и **8a** реакционная способность электрофильных центров должна располагаться в следующем порядке: C(9), C(4), затем C(2), а для кумаринов **9a** и **17a**: C(4), C(9), затем C(2). Однако, судя по химическим сдвигам, центры C(4) и C(9) в 3-аминоалкилиденкумаринах **4a**, **8a**, **9a** и 3-этоксикарбонилкумарине **17a** имеют практически равные заряды, в связи с чем направление их реакций может определяться другими факторами, например, стерическими.

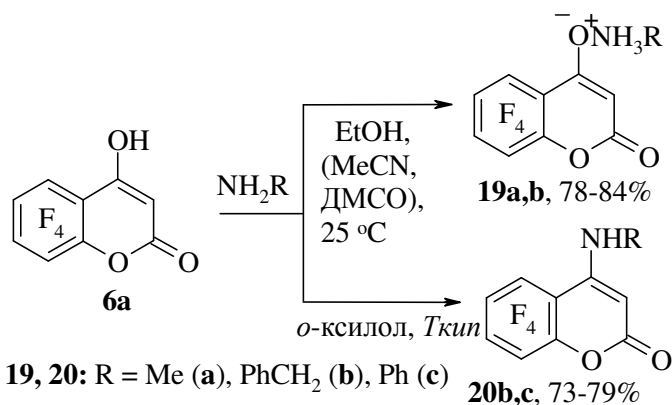


С целью выявления эффективных путей химических трансформаций исследуемых 4-гидроксиполифторкумаринов **4a**, **5a,b**, **6a,b**, **8a**, **9a**, **12a**, **17a,b**, **18b** под действием нуклеофильных реагентов нами изучены их реакции с первичными алифатическими и ароматическими моноаминами, вторичными аминами, гидразинами и 1,2-фенилендиамином.

2.3.1. Реакции с моноаминами

Найдено, что кумарин **6a** при 25 °С образует с метиламином и бензиламином алкиламмониевые 2-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-4-олаты **19a,b**, строение которых установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. Так, в их ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения, характерные для карбонильной группы лактонного фрагмента ($\nu_{\text{O-C=O}}$ 1708–1673 cm^{-1}) и солевой NH_3^+ -группы ($\nu_{\text{H}_3\text{N}^+}$ 2654–2683 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H , записанных в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, присутствуют однопротонные и уширенные трехпротонные синглетные сигналы (δ_{H} 4.49, 4.43 и 7.66, 8.14 м.д.), соответствующие метиновому и аммонийным протонам хромен-4-олатов. В спектрах ЯМР ^{13}C регистрируются два слабополюных сигнала атомов углерода C(2) и C(4) ($\delta_{\text{C}(2)}$ 172, $\delta_{\text{C}(4)}$ 162 м.д.).



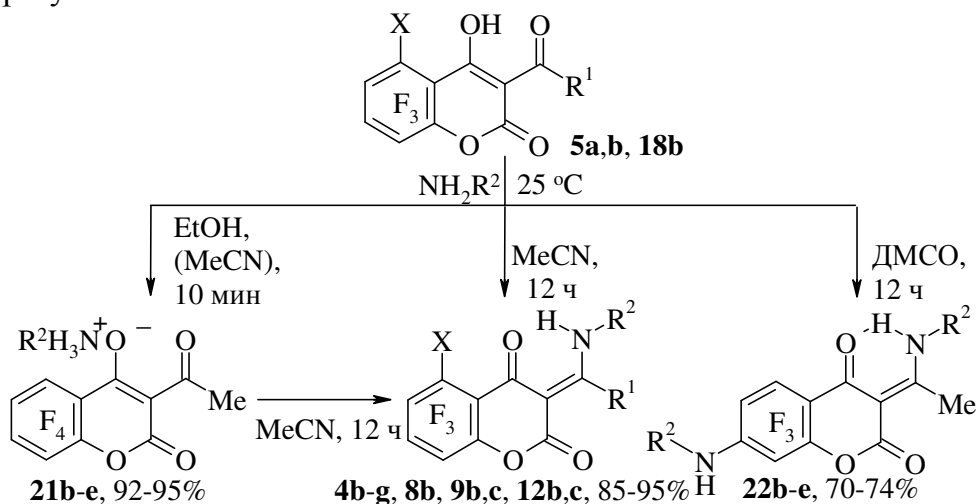
В кристаллическом виде и в растворах при комнатной температуре соли **19a,b**

стабильны, а в кипящем толуоле образуют неразделимую смесь продуктов.

В отличие от превращений с бензил- и метиламином реакция кумарина **6a** с анилином в мягких условиях не идет, что объясняется, по всей вероятности, большей основностью метиламина ($pK_{\text{ан}} = 10.62$) и бензиламина ($pK_{\text{ан}} = 9.34$) по сравнению с анилином ($pK_{\text{ан}} = 4.58$). При кипячении в *о*-ксилоле кумарин **6a** реагирует с бензиламином и анилином по центру С(4) с образованием 4-анилино- и 4-бензил-амино-5,6,7,8-тетрафторкумаринов **20b,c** аналогично описанным в литературе превращениям нефторированного 4-гидроксикумарина.

Направление реакций 3-ацетил- и 3-бензоил-4-гидроксиполифторкумаринов **5a,b**, **18b** с аминами зависит от времени их проведения и используемого растворителя. В этаноле и ацетонитриле в течение 10 мин при 25 °С кумарин **5a** образует с алифатическими аминами алкиламмониевые 3-ацетил-2-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-4-олаты **21b-e** аналогично превращениям кумарина **6a**. ИК спектры солей **21b-e** характеризуются наличием высокочастотной полосы поглощения ($\nu_{\text{O-C=O}}$ 1715–1703 см^{-1}), указывающей на присутствие лактонной карбонильной группы, а спектры ЯМР ^1H , зарегистрированные в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, — присутствием трехпротонных синглетных сигналов аммонийной группы (δ_{H} 7.33–8.17 м.д.).

В отличие от хроменолатов **19**, соли **21** неустойчивы в растворах. Так, при стоянии в ацетонитриле при 25 °С в течение 12 ч они превращаются в *N*-замещенные 3-(1-аминоэтилиден)-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дионы **4b-e**. Гетероциклы **4b-e** и **8b**, **9b,c**, **12b,c** были получены также прямой конденсацией кумаринов **5a,b**, **18b** по центру С(9) с аминами при длительном (12 ч) перемешивании в ацетонитриле в результате конденсации по ацетильному заместителю. Аналогичным образом кумарин **5a** реагирует с ароматическими аминами, давая 2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дионы **4f,g**. Следует отметить, что в реакциях с менее основными ароматическими аминами соли не образуются.



5: $R^1 = \text{Me}$, $X = \text{F}$ (**a**), H (**b**), **18:** $R^1 = \text{Ph}$, $X = \text{H}$ (**b**),

4: $R^1 = \text{Me}$, $X = \text{F}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$ (**b**), Me (**c**), Et (**d**), *c*-Hex (**e**), Ph (**f**), 4-MeOC₆H₄ (**g**),

8b: $R^1 = \text{Me}$, $X = \text{H}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$, **9:** $R^1 = \text{Ph}$, $X = \text{H}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$ (**b**), Me (**c**),

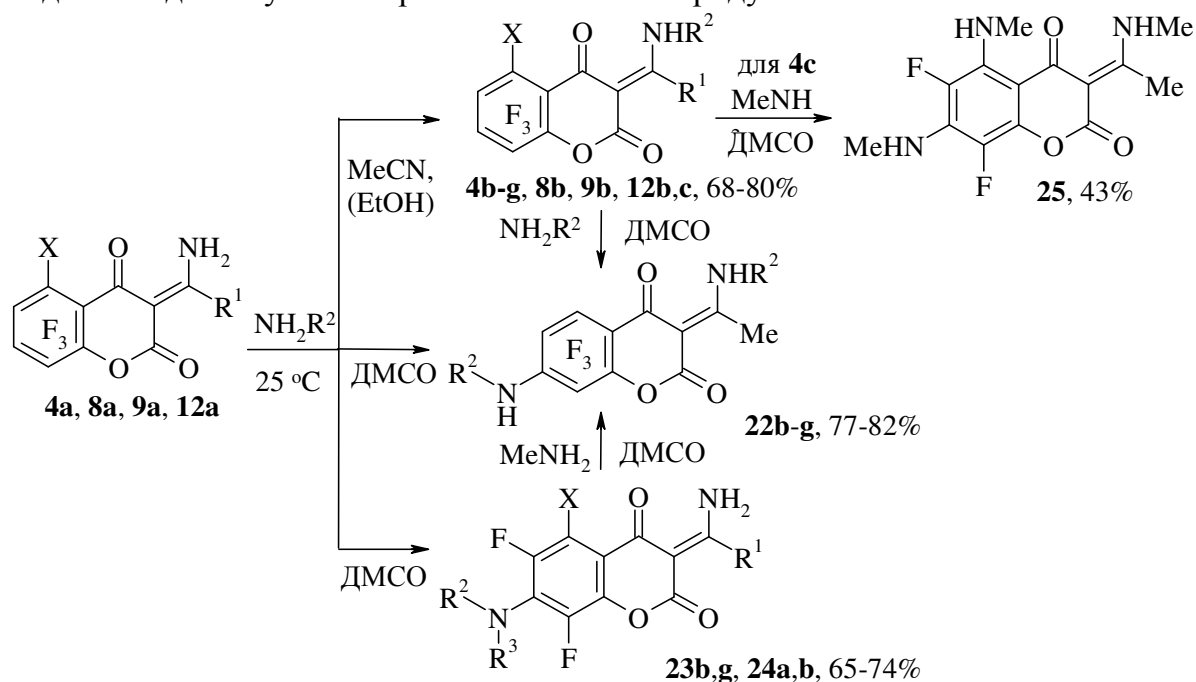
12: $R^1 = \text{Ph}$, $X = \text{F}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$ (**b**), Me (**c**), **21, 22:** $R^2 = \text{PhCH}_2$ (**b**), Me (**c**), Et (**d**), *c*-Hex (**e**)

Взаимодействие кумарина **5a** с алифатическими аминами в ДМСО независимо от соотношения реагентов приводит к 7-(алкиламино)-3-[1-(алкиламино)этилиден]-5,6,8-трифтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дионам **22b-e**. В этом случае конденсация амина по ацетильному заместителю сопровождается нуклеофильным замещением атома фтора по положению С(7). Следует заметить, что реакции кумарина **5a** с ароматическими аминами в ДМСО позволили получить только 7-незамещенные продукты **4f,g**.

В отличие от кумаринов **5a** и **6a**, 3-(1-аминоэтилиден)- **4a**, **8a** и 3-[амино-(фенил)метилен]хромен-2,4-дионы **9a**, **12a** не образуют солей при взаимодействии с аминами, а в этаноле или ацетонитриле при комнатной температуре дают кумарины **4b–g**, **8b**, **9b**, **12b,c** в результате переаминирования аминогруппы по центру C(9).

При использовании ДМСО в качестве растворителя реакции кумарина **4a** с эквимольным количеством бензиламина или *n*-анизидина приводят к образованию продуктов **23b,g** в результате нуклеофильного замещения атома фтора по центру C(7). В реакциях же с метил-, этил- и циклогексиламинами образуются гетероциклы **22c–e**, формирующиеся за счет реакций по центрам C(7) и C(9). Разное поведение аминов в этих реакциях, возможно, обусловлено их различной нуклеофильностью. Для более жестких нуклеофилов, таких как метил-, этил- и циклогексиламины, имеющих высокую основность ($pK_{aH} \sim 10.6$), реализуется два направления реакции, в то время как более мягкие нуклеофилы, такие как бензиламин ($pK_{aH} = 9.34$) и *n*-анизидин ($pK_{aH} = 5.29$), реагируют только по центру C(7).

Хромендионы **22b,g** из кумарина **4a** синтезированы при использовании избытка соответствующего амина. Соединения **22b–d,g** можно получить из кумаринов **4b–d** или **23b,g** реакцией с соответствующим амином в ДМСО. Результат реакции кумарина **4a** со слабоосновным анилином ($pK_{aH} = 4.58$) не зависит от условий, приводя в каждом случае к образованию только продукта **4f**.



4: R¹ = Me, X = F, R² = H (**a**), PhCH₂ (**b**), Me (**c**), Et (**d**), *c*-Hex (**e**), Ph (**f**), 4-MeOC₆H₄ (**g**),

8: R¹ = Me, X = H, R² = H (**a**), PhCH₂ (**b**),

9: R¹ = Ph, X = H, R² = H (**a**), PhCH₂ (**b**),

12: R¹ = Ph, X = F, R² = H (**a**), PhCH₂ (**b**), Me (**c**),

22: R² = PhCH₂ (**b**), Me (**c**), Et (**d**), *c*-Hex (**e**), 4-MeOC₆H₄ (**g**),

23: R¹ = Me, X = F, R³ = H, R² = PhCH₂ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**g**),

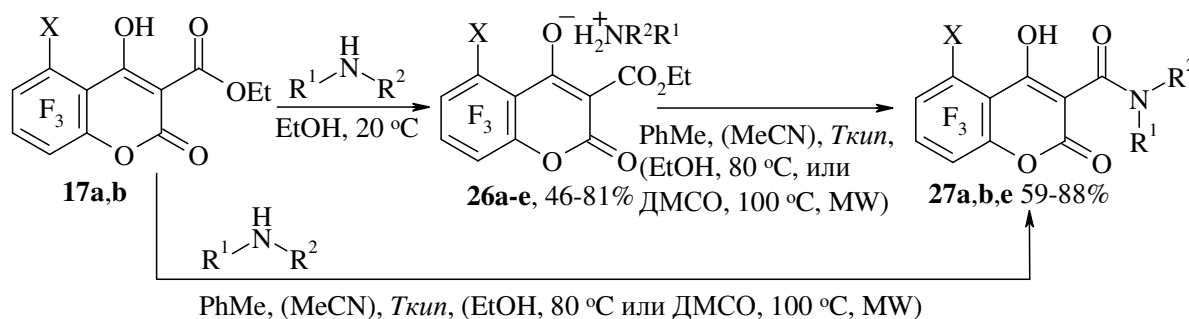
24: X = H, R², R³ = 4-метилпиперазин-1-ил R¹ = Me (**a**), R¹ = Ph (**b**)

При взаимодействии кумаринов **8a** и **9a** с вторичным амином, 1-метилпиперазином, основным процессом является замещение атома фтора по положению C(7) с образованием хромендионов **24a,b**.

Все попытки подвергнуть фторированные кумарины раскрытию пиранового цикла были безуспешными. Даже длительное барботирование сухого газообразного метиламина в раствор кумарина **4c** в ДМСО привело к выделению только 5,7-диметиламино-замещённого хромендиона **25**.

Аналогично кумаринам **5a** и **6a** этил-4-гидроксиполифторкумарин-3-карбоксилаты **17a,b** в реакциях с первичными и вторичными аминами при комнатной температуре образуют хромен-4-олаты **26a-e**, в спектрах ЯМР ^1H которых зарегистрированы уширенные синглетные сигналы протонов аммониевой группы (δ_{H} 7.66–8.45 м.д.). Полученные соли устойчивы в твердом виде и в растворах при комнатной температуре. Кипячением кумаринов **17a,b** с бензиламином и солей **26a,b,e** в толуоле синтезированы полифторированные 4-гидроксикумарин-3-карбоксамиды **27a,b,e**. Эти продукты получены также при микроволновом облучении исходных реагентов в этаноле (или ДМСО) при температурах 80–100 °С.

Следует отметить, что продукты конкурентного процесса, а именно, нуклеофильного замещения гидроксигруппы, не были получены из кумаринов **17a,b**, в отличие от превращений 4-гидроксикумарина **6a**, для которого образование 4-аминокумаринов является единственно возможным в аналогичных реакционных условиях. Предпочтительность образования карбоксамидов **27** в случае кумаринов **17a,b** объясняется тем, что как электронные, так и пространственные факторы делают этоксикарбоксильную группу более доступной для нуклеофильной атаки.

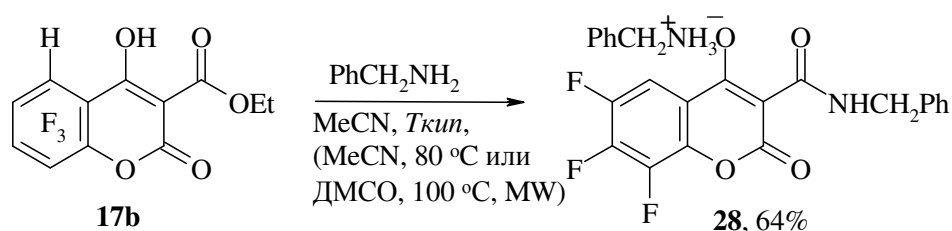


17: X = F (**a**), H (**b**),

26, 27: X = F, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2$ (**a**), X = $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2$ (**b**), $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**c**),

$\text{R}^2, \text{R}^3 = 4\text{-метилпиперазин-1-ил}$, X = F (**d**), X = H (**e**)

При использовании двукратного избытка бензиламина в реакции с кумарином **17b** при нагревании получен бензиламмония *N*-бензил-4-оксидокумарин-3-карбоксамид **28**. Образование продуктов нуклеофильного замещения атома фтора не было зарегистрировано даже в сильнополярном ДМСО.



В результате показано, что реакции полифторированных 4-гидроксикумаринов **4–6, 8, 9, 12, 17, 18** с аминами протекают неоднозначно в зависимости от свойств растворителя и строения исходных субстратов. Найдено, что специфической чертой 4-гидроксиполифторкумаринов **5, 6, 17** является их способность образовывать в мягких условиях устойчивые соли с сильноосновными аминами по гидроксильному заместителю, повышенная кислотность которой обусловлена электроноакцепторным влиянием атомов фтора. Невозможность получения солей из 3-(1-аминоалкилиден)-полифторхромен-2,4-дионов **4a, 8a, 9a, 12a** обусловлена, по-видимому, их существованием в виде дикетоенаминного таутомера. Для всех 3-замещенных 4-гидроксиполифторкумаринов **4, 5, 8, 9, 12, 17, 18** основным маршрутом реакций с первичными аминами является конденсация по центру С(9), что объясняется совокупным влиянием электронных и стерических факторов. Кроме того, для

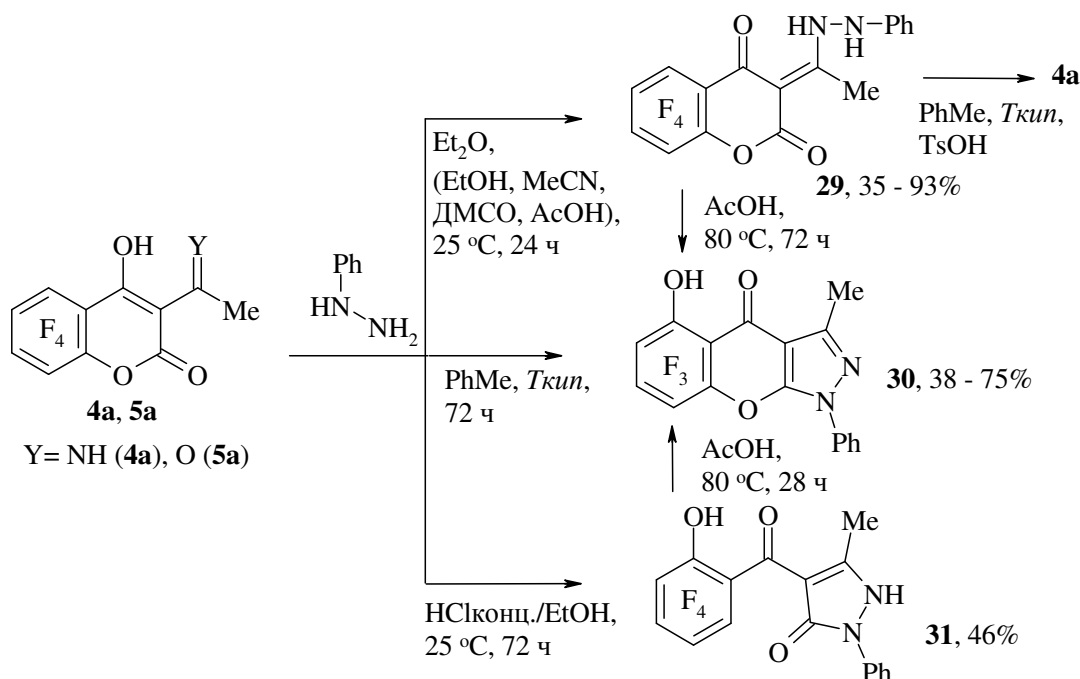
4-гидроксиполифторкумаринов **4**, **5**, **8**, **9**, **12** возможны реакции нуклеофильного ароматического замещения атомов фтора с высокоосновными аминами в ДМСО.

2.3.2. Реакции полифторированных 4-гидроксикумаринов с гидразинами

Известно, что нефторированные 3-ацил-4-гидроксикумарины образуют с арилгидразинами продукты конденсации по ацильному заместителю, *N*-арилзамещённые 3-(этангидразиноил)-4-гидроксикумарины, которые в зависимости от реакционных условий способны к разнообразным превращениям.

Нами обнаружено, что фторированные кумарины **4a**, **5a** при комнатной температуре независимо от используемого растворителя конденсируются с фенилгидразином по центру С(9), образуя 3-[1-(2-фенилгидразино)этилиден]-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дион **29**. Однако в условиях циклизации нефторированных аналогов в хромено[4,3-*c*]пиразолон, при кипячении кумарина **29** в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, был выделен только кумарин **4a**, образующийся, по-видимому, в результате восстановительного расщепления *N-N* связи гидразинного фрагмента.

Нагревание кумарина **29** в уксусной кислоте до 80 °С приводит к 5-гидрокси-3-метил-1-фенил-6,7,8-трифторхромено[2,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-ону **30**. В данных реакционных условиях для нефторированных аналогов получены арилзамещённые пиразолы. Хроменопиразолон **30** был синтезирован также из кумаринов **4a**, **5a** кипячением с фенилгидразином в толуоле.



Очевидно, что хроменопиразол **30** образуется в результате атаки *NH*-группы при фенильном заместителе по центру С(2) кумарина **29**, что приводит к раскрытию α -пиронового цикла и промежуточному образованию 4-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **31**. Циклизация пиразолон **31** в хроменопиразолон **30** осуществляется путём внутримолекулярного замещения атома фтора гидроксигруппой пиразольного остатка. Нефторированные аналоги способны только к внутримолекулярной конденсации с участием гидроксильных групп арильного и пиразольного фрагментов, требующей использования дегидратирующих агентов.

Пиразолон **31** в индивидуальном виде был получен из реакции кумарина **4a** с фенилгидразином в смеси 30%-ной соляной кислоты и этанола. При нагревании

продукта **31** в уксусной кислоте при 80 °С образуется продукт внутримолекулярной циклизации пиразолона — хроменопиразолон **30**.

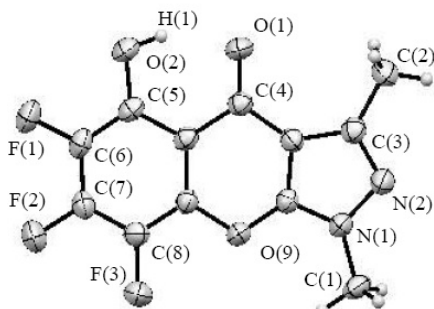
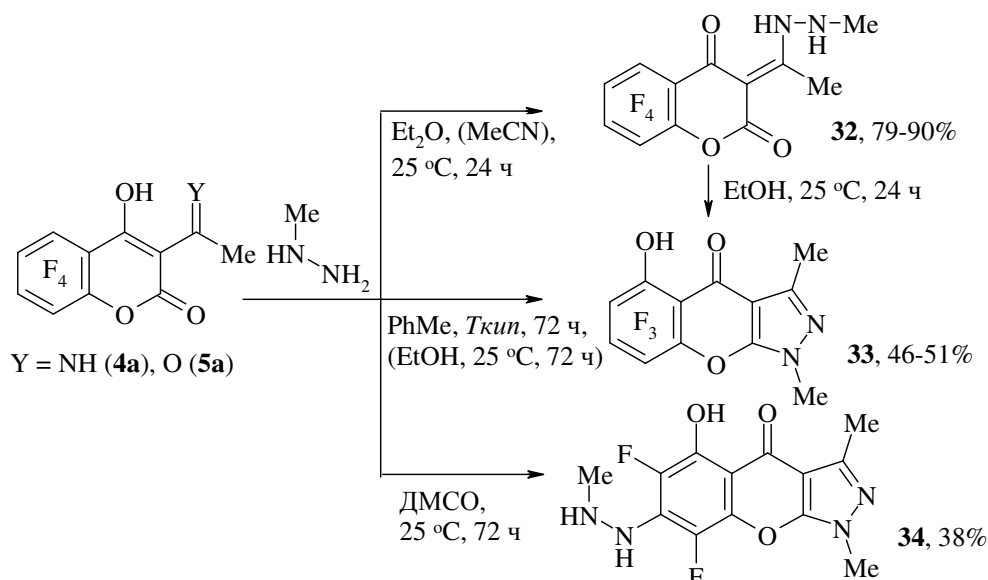


Рис. 6. Строение молекулы хроменопиразолона **33**

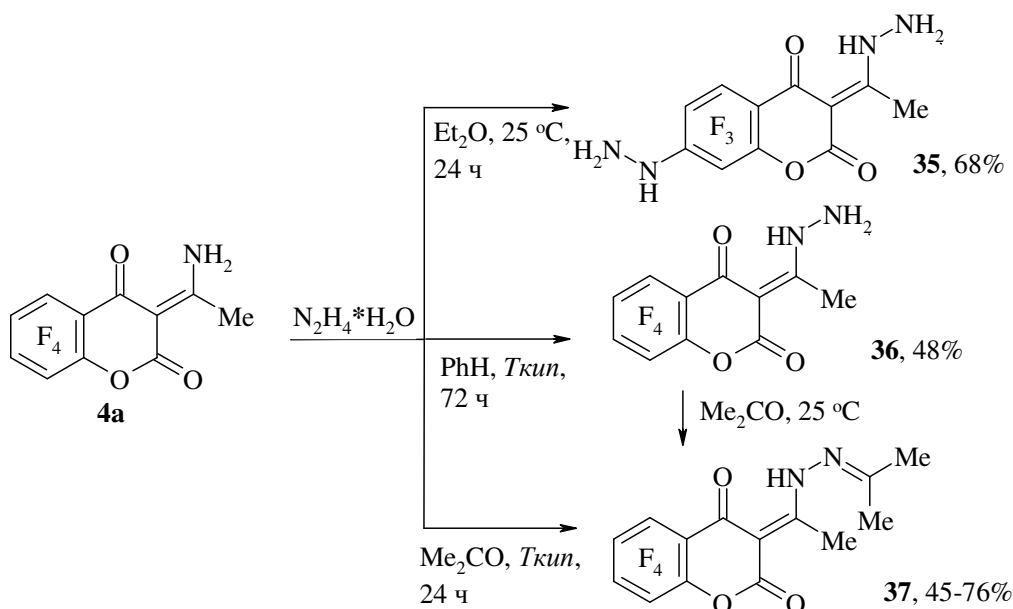
синтезирован из кумаринов **4a**, **5a** и метилгидразина в этаноле при комнатной температуре и при кипячении в толуоле. В ДМСО процесс циклизации сопровождается нуклеофильным замещением атома фтора с образованием гетероцикла **34**.



Реакции кумарина **4a** с гидразином в условиях, аналогичных превращениям с метил- и фенилгидразином, протекают иным образом. Так, с избытком гидрата гидразина в диэтиловом эфире при комнатной температуре кумарин **4a** образует 7-гидразино-3-(1-гидразиноэтилиден)-5,6,8-трифтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дион **35**.

Кипячение кумарина **4a** и гидрата гидразина в толуоле приводит к образованию неразделимой смеси продуктов, а кипячение в уксусной кислоте не дает полной конверсии кумарина **4a**. Только при кипячении в бензоле был получен 3-(1-гидразиноэтилиден)-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дион **36**, а не ожидаемый хроменопиразолон, как в реакциях кумаринов **4a**, **5a** с замещёнными гидразинами.

Кумарин **36** легко вступает во взаимодействие с электрофильными реагентами. Так, при стоянии в ацетоне при комнатной температуре он легко трансформируется в 3-{1-[2-(1-метилэтилиден)гидразино]этилиден}-5,6,7,8-тетрафтор-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дион **37**. Этот же продукт **37** был получен при нагревании кумарина **4a** с гидратом гидразина в ацетоне.



Таким образом, найдено, что на конечный результат превращений кумаринов **4a**, **5a** с гидразином и его замещёнными аналогами оказывает существенное влияние как основность реагирующего гидразина, так и свойства используемого растворителя.

Рассматривая реакционную способность используемых гидразинов в реакциях с кумаринами **4a**, **5a**, необходимо отметить, что более нуклеофильный метилгидразин проявляет бóльшую способность к циклизации.

Таким образом, отличительной чертой реакций полифторированных кумаринов **4a**, **5a** с гидразинами является изменение маршрута их рециклизации по сравнению с нефторированными аналогами на стадии превращений пиразольных интермедиатов. В случае фторированных соединений формирование нового гетероцикла происходит за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора, сопровождающегося элиминированием фтороводорода, что приводит к образованию хроменопиразолонов, содержащих гидроксильный заместитель.

2.3.3. Реакции 4-гидроксиполифторкумаринов с 1,2-фенилендиаминном

Найдено, что кумарин **6a** при кипячении в толуоле образует с 1,2-фенилендиаминном 1,5-бензодиазепин-2-он **38**. Данные РСА подтверждают, что соединение **38** имеет структуру 4-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2H-1,5-бензодиазепин-2-она (рис. 7).

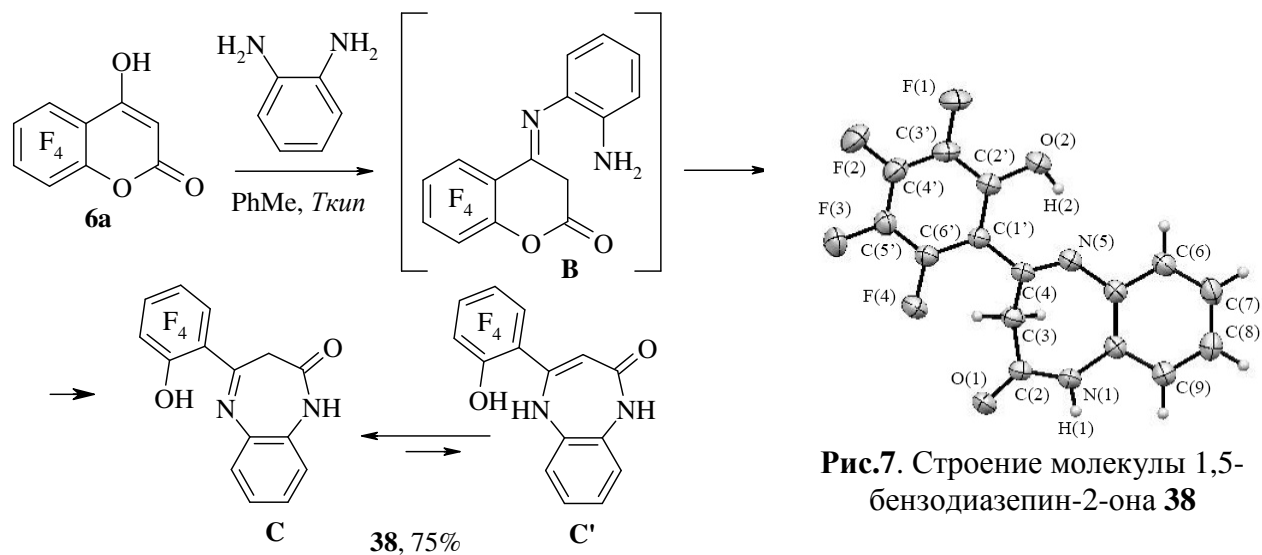
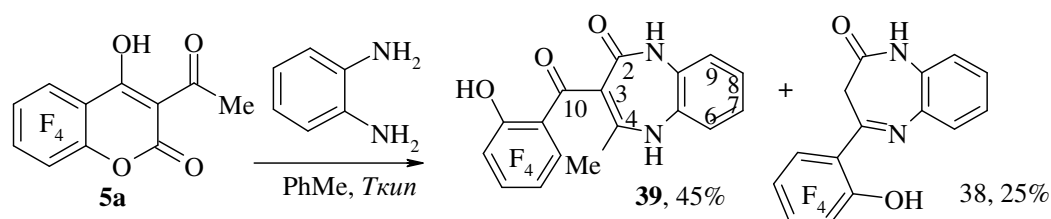


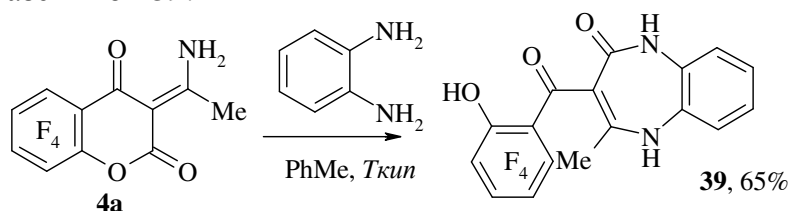
Рис.7. Строение молекулы 1,5-бензодиазепин-2-она **38**

По-видимому, в данной реакции в качестве интермедиата образуется хроман **B**, который претерпевает раскрытие α -пиронового цикла в результате атаки центра C(2) второй аминогруппой 1,2-фенилендиамина и последующую рециклизацию с формированием диазепинового гетероцикла. По данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F бензодиазепинон **38** в растворе $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ существует в виде смеси двух таутомеров — 1,3-дигидро- **C** и 1,5-дигидро-2*H*-1,5-бензодиазепин-2-она **C'** в соотношении 4 : 1.

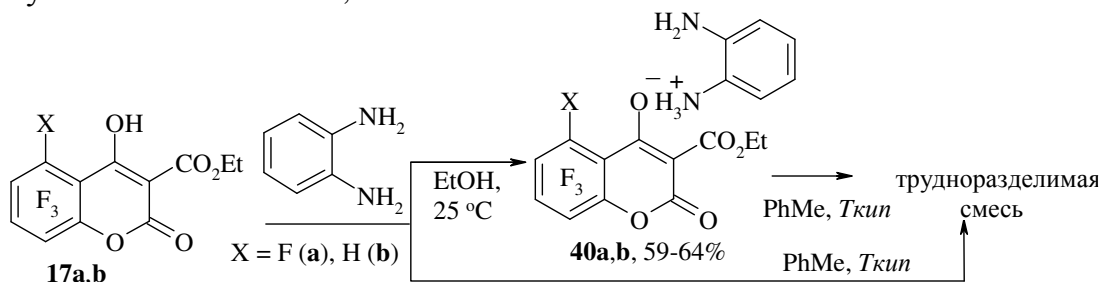
В аналогичных реакционных условиях кумарин **5a** взаимодействует с 1,2-фенилендиаминном с образованием смеси 1,5-бензодиазепин-2-онов **38** и **39**. Продукт **38** может быть результатом превращений кумарина **6a**, образующегося в реакционной смеси вследствие термического разложения 3-ацетил-4-гидроксикумарина **5a**. В спектре ЯМР ^{13}C 1,5-бензодиазепин-2-она **39** зарегистрированы два слабополюсных сигнала, соответствующие резонансному поглощению двух карбонильных атомов углерода лактамного C(2) (синглет при δ_{C} 168.85 м.д.) и бензоильного C(10) (дублет при δ_{C} 160.63 м.д., $^3J_{\text{C-F}} = 1$ Гц) фрагментов.



Из реакции кумарина **4a** с 1,2-фенилендиаминном в кипящем толуоле был выделен бензодиазепинон **39**.



В отличие от кумаринов **4a–6a** 3-этоксикарбонилполифторкумарины **17a,b** при кипячении в толуоле с 1,2-фенилендиаминном образуют трудноразделимую смесь, а в мягких условиях — соли **40a,b**.



2.4. Практическая значимость полученных соединений

2.4.1. Комплексообразующая способность производных 4-гидроксикумарина

3-Замещённые 4-гидроксиполифторкумарины **4a**, **5a** и **17b**, имеющие в своем составе структурный фрагмент енолизovanного 1,3-дикетона, 1,3-аминоенкетона или 3-оксоэфира, связывают ионы переходных металлов с образованием металлокомплексов **41a,b**, **42a–d**, **43a,b,e**. В качестве солей металлов использовали ацетаты меди (II), никеля (II) и кобальта (II), трифторацетат никеля (II), хлориды железа (III) и европия (III). Полученные комплексы охарактеризованы данными элементного анализа и ИК спектроскопии, а для никелевых хелатов **41b**, **42b** и **43b** были зарегистрированы спектры ЯМР ^1H , ^{19}F . По данным элементного анализа

практически все комплексы (за исключением **42a** и **43e**) существуют в виде кристаллогидратов.

4-Гидроксикумарин **27b**, содержащий структурный фрагмент енолизированного 3-оксоамида, также обладает комплексообразующими свойствами по отношению к ионам переходных металлов. Так, при его обработке трифторацетатом никеля (II), ацетатом тербия (III), хлоридами европия (III) и цинка (II) синтезированы металлокомплексы **44b,e-g**. Из реакции кумарина **27b** с хлоридами европия (III) и цинка (II) в присутствии 2,2'-бипиридина (bipy) получены комплексы **45e-g**, которые охарактеризованы данными элементного анализа и ИК спектроскопии, для никелевого и цинковых комплексов **44b,g** и **45g** зарегистрированы спектры ЯМР ^1H и ^{19}F .

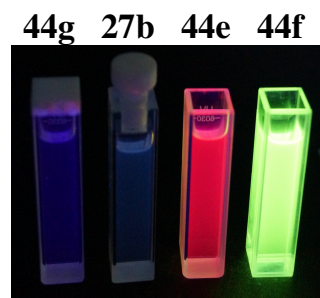
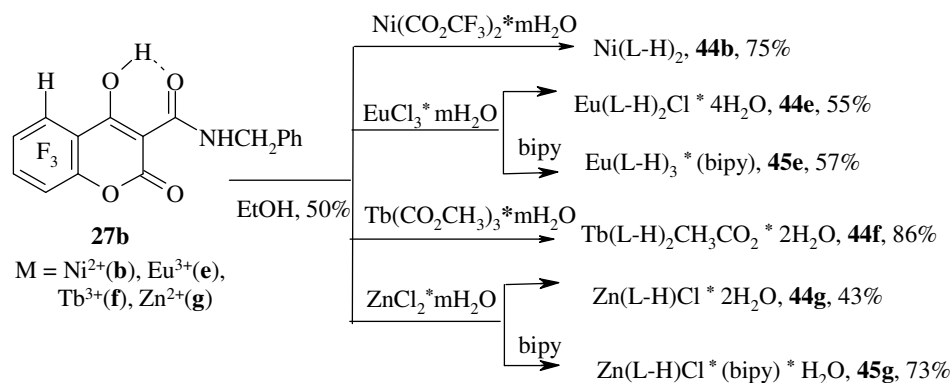


Рис. 8. Люминесценция соединений **27b**, **44e-g**

2.4.2. Люминесцентные свойства

При исследовании выборки люминесцентных свойств* синтезированных кумаринов найдено, что большинство из них в растворе этанола при комнатной температуре проявляют незначительную синюю фотолюминесценцию (квантовые выходы Φ 0.001–0.029). Для кумарина **27b** ($\lambda_{\text{исп}}^{\text{max}}$ 367 нм, Φ 0.005) переход к Zn (II) комплексу **44g** приводит к синему сдвигу максимума полосы эмиссии на 22 нм, но при этом в 4 раза увеличивается квантовый выход ($\lambda_{\text{исп}}^{\text{max}}$ 389 нм, Φ 0.020). Комплексы европия (III) и тербия (III) **44e,f** излучают, соответственно, в красной (λ_{max} 615 нм) и зеленой областях (λ_{max} 545 нм) (рис. 8).

2.4.3. Биологическая активность

В ряду синтезированных производных 4-гидроксиполифторкумаринов были найдены соединения, проявившие высокую биологическую активность. В результате скрининга† на противовирусную активность и цитотоксичность в отношении эталонных вирусов гриппа человека H3N2 найдено, что кумарин **4b** при концентрации 10 мкг/мл снижает инфекционную способность (lgИД₅₀ 3.0) при

* Определение фотолюминесцентных свойств проведено м.н.с. Вальной М.С. (лаборатория гетероциклических соединений ИОС УрО РАН). Автор выражает благодарность за сотрудничество.

† Испытания проведены в ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения РФ, г. С.-Петербург. Автор выражает благодарность за сотрудничество.

минимальной цитотоксической концентрации 15 мкг/мл. Препарат сравнения «Ремантадин» при концентрации 12.5 мкг/мл имеет lgИД₅₀ 2.3.

В результате испытаний на туберкулостатическую активность[‡] на лабораторных штаммах микобактерий туберкулёза H₃₇Rv, высокую активность (на уровне препарата сравнения «Изониазид», минимальная ингибирующая концентрация (МИК) которого составляет 0.15 мкг/мл), проявили кумарин **23b** (МИК 0.18 мкг/мл) и хинолон **14** (МИК 0.75 мкг/мл).

2.4.4. Антикоррозионная активность солей 4-гидроксиполифторкумаринов

Установлено, что соли **19a,b**, **26c,e**, **40b** в низкой концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М являются эффективными ингибиторами соляно-кислотной коррозии низкоуглеродистых сталей[§]. Они обладают синергетическим эффектом, проявляющимся в существенном снижении скорости равномерной коррозии стали-3 в 1 М растворе соляной кислоты (рис. 9), что создает перспективу для ресурсосберегающих технологий.

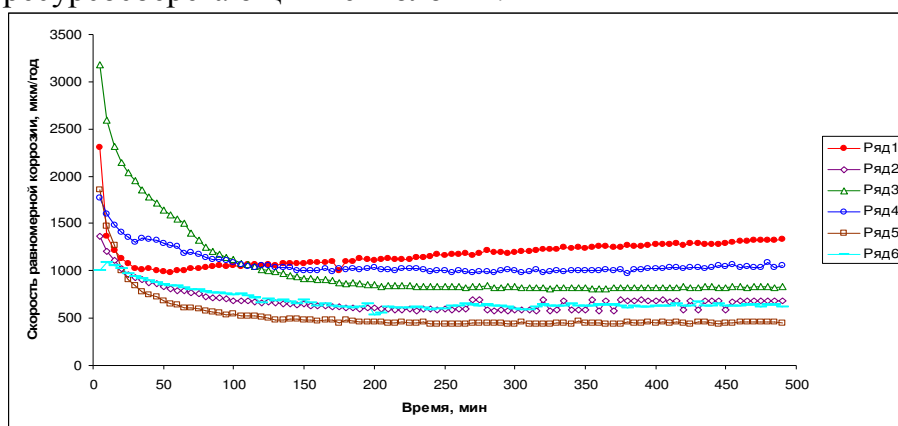


Рис. 9. Скорость равномерной коррозии стали-3 в 1М растворе HCl при концентрации соединений, равной $1 \cdot 10^{-5}$ М: ряд 1 – холостой опыт, ряд 2 – для **19a**, ряд 3 – для **19b**, ряд 4 – для **26e**, ряд 5 – для **40b**, ряд 6 – для **26c**.

Выводы

1. Определено, что хромон-кумариновая перегруппировка 3-этоксикарбонил-полифторхромонов(флавонов) в 3-аминоэтилиден- и 3-(амино(фенил)метилен)-кумарины осуществима под действием первичных алифатических аминов. Предложен новый метод синтеза 4-гидроксиполифторкумаринов, заключающийся в термической циклизации диэтил-2-(полифторбензоил)малонатов в 4-гидрокси-3-этоксикарбонил-полифторкумарины.

2. Структурное исследование 4-гидроксиполифторкумаринов методами РСА, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии выявило влияние заместителей в положении С(3) на их строение. Присутствие ацетимидаильного или бензимидаильного фрагментов приводит к существованию кумаринов в виде эндоциклических енаминных 2H-хромен-2,4(3H)-дионов, в то время как ацетил-, бензоил- и этоксикарбонил-замещенные кумарины существуют в экзоциклической енольной форме 4-гидрокси-2H-хромен-2-онов.

3. Показано, что общей отличительной чертой 4-гидроксиполифторкумаринов в реакциях с моноаминами является сохранение пиранового цикла по сравнению с фторированными 4H-хромен-4-оновыми системами. В отличие от нефторированных аналогов 4-гидроксиполифторкумарины способны образовывать с высокоосновными аминами в мягких условиях устойчивые алкиламмониевые хромен-4-олаты. 4-Гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарин в жестких условиях претерпевает замещение

[‡] Испытания проведены в лаборатории микробиологии и ПЦР диагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург. Автор выражает благодарность за сотрудничество.

[§] Определение антикоррозионных свойств соединений проведено к.х.н., с.н.с. Горбуновой Т.И. (лаборатория фторорганических соединений ИОС УрО РАН). Автор выражает благодарность за сотрудничество

гидроксигруппы по центру C(4) на остаток амина, а для 3-замещённых полифторкумаринов выявлены два возможных конкурентных маршрута реакции по центрам C(9) или / и C(7) в зависимости от строения исходных реагентов и условий.

4. Установлено, что для реакций 4-гидроксиполифторкумаринов с *N,N*-динуклеофилами характерно образование новых гетероциклических систем, формирующихся через раскрытие пиринового цикла. При взаимодействии с гидразинами образование хромено[2,3-*c*]пиразол-4-онов происходит за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора, а при взаимодействии с 1,2-фенилендиамином рециклизация в 1,5-бензодиазепин-2-оны в случае 4-гидроксикумарина осуществляется по центру C(4), а в случае 3-ацетил- и 3-(1-аминоэтилиден)кумаринов — по центру C(9) функциональных групп.

5. В ряду синтезированных соединений найдены вещества, обладающие противовирусным и антибактериальным действием в отношении эталонных штаммов вируса гриппа типа А человека и микобактерий туберкулёза. Показано, что 3-замещённые 4-гидроксиполифторкумарины являются новыми хелатирующими лигандами, способными к комплексообразованию с катионами переходных металлов. Обнаружена высокая антикоррозионная активность алкиламмониевых хромен-4-олатов.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определённых ВАК

1. Щербаков, К.В. Производные 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина в реакциях с *o*-фенилен-диамином / Я.В. Бургарт, К.В. Щербаков, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – № 6. – С. 1188–1190.
2. Щербаков, К.В. Реакции 5,6,7,8-тетрафтор-2(3)-этоксикарбонилхромонов с метиламином / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Изв. АН. Сер. хим. – 2005. – № 9. – С. 2093–2098.
3. Щербаков, К.В. Взаимодействие производных 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина с бензиламином и анилином / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Изв. АН. Сер. хим. – 2006. – № 7. – С. 1170–1174.
4. Щербаков, К.В. Реакции 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов с метиламином / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Журн. орган. химии. – 2006. – Т. 42. – № 12. – С. 1848–1853.
5. Shcherbakov, K.V. Transformations of 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrafluorocoumarin derivatives with monoamines / K.V. Shcherbakov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, O.N. Chupakhin // Heterocycles. – 2006. – V. 69. – № 1. – P. 2515–2525.
6. Щербаков, К.В. Взаимодействие 3-ацетил- и 3-ацетимидоил-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов с замещёнными гидразинами / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 6 – С. 1234–1239.
7. Щербаков, К.В. Превращения 5,6,7,8-тетрафтор-2-этоксикарбонилхромона под действием первичных аминов / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45. – № 5. – С. 779–785.
8. Shcherbakov, K.V. Transformations of 3-(1-aminoethylidene)-5,6,7,8-tetrafluorobenzopyran-2,4-dione with hydrazines / K.V. Shcherbakov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin // Heterocycles. – 2009. – V. 78. – № 2. – P. 347–356.
9. Щербаков, К.В. Строение диэтил(полифторбензоил)малонатов и их термическая внутримолекулярная циклизация / Д.Н. Бажин, Е.В. Щегольков, Ю.С. Кудякова, К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. – № 5. – С. 907–911.

10. Щербаков, К.В. Строение 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов / Щербаков К.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И. // Химия гетероцикл. соединений. – 2012 – № 9 – С. 1393–1402.

11. Щербаков, К.В. Особенности взаимодействия полифторированных этил-4-оксо-2-фенил-4*H*-хромен-3-карбоксилатов с *N*-нуклеофилами / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49 – № 3. – С. 736–746.

Работа апробирована на конференциях:

12. Щербаков, К.В. Синтез замещенных 1,5-бензодиазепин-2-онов на основе 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // VII Молодёжная научная школа-конференция по органической химии: сборник тезисов (Екатеринбург, 2004). – Екатеринбург. 2004. – С. 140.

13. Щербаков, К.В. Производные 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина в реакциях с метиламином / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // XX Украинская конференция по органической химии: сборник тезисов (Одесса, 2004). – Одесса. 2004. – С. 592.

14. Shcherbakov, K.V. Derivatives of 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrafluorocoumarins as novel perspective complex-forming agents / K.V. Shcherbakov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, O.N. Chupakhin // 7th International seminar ISTC. Scientific Advances in chemistry: heterocycles, catalysis and polymers as driving forces: book of theses (Ekaterinburg, 2004). – Ekaterinburg. 2004. – P. 144.

15. Щербаков, К.В. Производные 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина в реакциях с бензиламином / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // VIII Молодёжная научная школа-конференция по органической химии: сборник тезисов (Казань, 2005). – Казань. 2005. – С. 290.

16. Щербаков, К.В. Interaction of fluorinated 4-hydroxycoumarins and 2-ethoxycarbonylchromone with aniline / K.V. Shcherbakov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin // 17th International Symposium on Fluorine Chemistry: book of theses (Shanghai, 2005). – Shanghai. 2005. – P. 42.

17. Щербаков, К.В. Взаимодействие 3-ацетил(ацетимидаил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов с моноаминами / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Первый Российский Научный Форум «Демидовские чтения»: сборник тезисов (Екатеринбург, 2006). – Екатеринбург. 2006. – С. 214–215.

18. Щербаков, К.В. Трансформации производных 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина с гидразинами / К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии»: сборник тезисов (Новосибирск, 2007). – Новосибирск. 2007. – С. 203.

19. Щербаков, К.В. Диэтил(полифторбензоил)малонаты. Изучение строения и дальнейших химических трансформаций / К.В. Щербаков, Д.Н. Бажин, Е.В. Щегольков, Ю.С. Кудякова, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // XIV Молодёжная научная школа-конференция по органической химии: сборник тезисов (Екатеринбург, 2011). – Екатеринбург. 2011. – С. 532–534.